



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**"Capacidad del examen ético de los comités de ética
que aprobaron los ensayos clínicos en el Perú (2006)"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Enfermedades Infecciosas
y Tropicales

AUTOR

Gabriela MINAYA MARTÍNEZ

ASESOR

Luis Cuellar PONCE DE LEÓN

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Minaya G. Capacidad del examen ético de los comités de ética que aprobaron los ensayos clínicos en el Perú (2006) [Trabajo de Investigación. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008].

**A mi madre Beatriz, esposo e hijo
Luiz Marcelo que son el baluarte
de mi existencia y superación cada día
de mi vida.**

**A mi familia, quienes me han
inculcado a través de su ejemplo,
el valor de la verdad, justicia y
dignidad humana.**

INDICE

Resumen	4
Summary.....	5
1. Introducción.....	6
2. Planteamiento de la Investigación.....	7
2.1. Planteamiento del problema.....	7
2.2. Marco teórico	10
2.3. Justificación de la Investigación.....	24
2.4. Objetivos	25
3. Metodología.....	26
4. Resultados	28
5. Discusión	47
6. Conclusiones	50
7. Referencias Bibliográficas	51

RESUMEN

CAPACIDAD DEL EXÁMEN ÉTICO DE LOS COMITÉS DE ÉTICA QUE APROBARON LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERÚ (2006)

RESUMEN: Este estudio nos permite conocer la capacidad de evaluación actual de los ensayos clínicos por los Comités de Ética en nuestro país, en base al cumplimiento o no de la normativa local e internacional de ética en investigación. Además dará cuenta del número de estudios aprobados, el número de observaciones éticas/técnicas, la relación entre las observaciones éticas y técnicas y analizará por rubros cada una de las observaciones por tipo y frecuencia.

OBJETIVO: Determinar la capacidad del examen ético de los CEIs que aprobaron los ensayos clínicos en el Perú en el año 2006

DISEÑO: Estudio observacional, transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron la totalidad de actas de evaluación, por el Comité de Ensayos Clínicos del año 2006 cuyos expedientes se encuentran físicamente en un ambiente especial en el Instituto Nacional de Salud .

RESULTADOS: En el año 2006 el CEC evaluó 91 ensayos clínicos aprobados por los CEI, de estos tan sólo 11 no tuvieron ningún tipo de observación y los 80 restantes tuvieron observaciones ética o técnicas. De los 80 EC con algún tipo de observación, 53 (66%) tuvieron observaciones sólo de tipo ético. Asimismo de los 53 EC con observaciones éticas 1 EC no fue autorizado por razones ético/científicas y 2 EC fueron sometidos a comisiones técnicas por ser considerados situaciones controversiales. Además se determinó el número total de observaciones por tipo y frecuencia.

CONCLUSIÓN: Este estudio evidencia la trasgresión de la normativa ética nacional e internacional, que nos indica claramente, las extremas dificultades en la formación y en el mantenimiento de comités institucionales eficientes en nuestro país.

Palabras claves: Comité de Revisión Ética, Ensayos clínicos, Perú.

Asesor: Dr. Luís Cuellar Ponce de León.

ABSTRACT

CAPACITY OF THE ETHICAL EXAMINATION DONE BY ETHIC COMMITTEES THAT APPROVED CLINICAL TRIALS IN PERÚ (2006)

ABSTRACT: *This research allow us to known the capacity of the current clinical trials evaluation done by the Ethic Committees in our country, based at the fulfillment or not of the national and international research ethics rules. Furthermore, it will report the number of approved trials, the number of technical/ethical observations, the relation between the ethical and technical observations and the analysis of each observation by type and frequency.*

OBJETIVE: *Determine the capacity of the ethical evaluation done by the Research Ethic Committees that approved the clinical trials in Perú during 2006.*

DESIGN: *Observational, transverse study.*

MATERIAL AND METHOD: *A review of all the evaluation records wrote by the Clinical Trials Committee during 2006 was performed. These files are physically kept into an special room at Instituto Nacional de Salud.*

RESULTS: *During 2006, the Clinical Trials Committee assessed 91 clinical trials, previously approved by the Research Ethic Committees; of this only 11 didn't had any kind of observation and the other 80 had ethical and/or technical observations. Between this last 80 clinical trials, 53 (66%) had ethical observations only. Also, between this 53 clinical trials with ethical observations, 1 clinical trial didn't were authorized due ethical/technical reasons, and 2 clinical trials were put down technical committees due it were considered controversial. Furthermore it was set the total number of observations by type and frequency.*

CONCLUSION: *This research prove the national and international ethic rules breaking that clearly shows the difficulties of keep extreme training and efficient institutional ethics committees in our country.*

Key Words: *Ethical Review Committee on Research , Clinical Trials, Peru.*

1. **INTRODUCCION**

La investigación clínica, tiene sus raíces en las últimas décadas del siglo XVIII como una actividad intuitiva, en el siglo XIX como una actividad universitaria y como una actividad industrial a partir del siglo XX. En los últimos 30 años la investigación biomédica multinacional con seres humanos en los ámbitos asistenciales de salud se ha intensificado grandemente del mismo modo; la evaluación de investigaciones y su control ético se ha vuelto cada vez más complejo y polémico, produciéndose el deplorable fenómeno que la ética de investigación cuente con menos acuerdos que otras ramas de la bioética, en gran parte debido al desplazamiento de la investigación científica desde un quehacer cognitivo anclado en centros de estudio como institutos y universidades, a ser actividades con fines mercantiles realizadas por establecimientos que operan con fines de lucro e investigan en nombre de patrocinantes industriales. La progresiva desprotección ética de este desplazamiento, hace que sea preciso detallar con cierto cuidado las instancias de control ético existentes¹.

La elaboración de aspectos conceptuales en forma de códigos, declaraciones, pautas o guías, cuyo detalle se encuentra en el marco teórico de este documento. De forma muy general indican las exigencias a cumplir por un estudio éticamente válido y se preocupa de elaborar normas que protejan la integridad, el bienestar, la autonomía de los probandos. Sin embargo, por tratarse de documentos internacionales, deben mantener un lenguaje de general aceptación cuyas propuestas fueron recogidas por

nuestro país con la elaboración del Reglamento de ensayos clínicos² (D.S.017-2006-SA).

Otro aspecto es el procedimental establecido por los comités de ética en investigación. El trabajo del Comité es revisar acuciosamente el protocolo de investigación poniendo especial énfasis en que se ofrezca el máximo de protección a los probandos en términos de cautelar su autonomía, evitar riesgos, asegurar beneficios y proteger a todos los involucrados –comunidad, medio ambiente. En nuestro medio existen 23 CEIs que evalúan los ensayos clínicos en un contexto donde en la mayoría de casos no existe apoyo institucional, existen muy pocas posibilidades de capacitación de los miembros de los CEIs y ningún tipo de incentivo para los mismos quienes como miembros honorarios hacen una labor “de favor” a la institución donde laboran. Las consecuencias de esta realidad han sido en parte contraproducentes, ya que los comités se han visto tan recargados de trabajo, que tienden a despachar los protocolos en forma demasiado somera simplemente como un mero trámite administrativo.

2. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La responsabilidad de un Comité de Ética de Investigación (CEI) al evaluar un ensayo clínico es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; debiendo tener especial atención a los estudios que pueden involucrar personas vulnerables como los indigentes, personas que reciben asistencia del estado,

desempleados, algunos grupos minoritarios étnicos y raciales, personas que no tienen hogar, refugiados, pacientes ingresados a salas de urgencia, residentes de centros de cuidados crónicos y, en particular, personas que padecen enfermedades incurables ³.

En el año 1995, el Ministerio de Salud autorizó el primer ensayo clínico para su ejecución en el Perú. Posteriormente se evidenció un incremento sostenido alcanzando su máximo pico en el año 2006, donde se registró el ingreso de 124 ensayos clínicos para su autorización. Estos estudios son en su mayoría patrocinados por la industria farmacéutica, muy pocos por instituciones independientes multinacionales y universidades o instituciones nacionales. La especialidad y el producto en investigación que generan mayor ensayos clínicos son los oncológicos (fuente INS).

En nuestro país el Instituto Nacional de Salud asume la responsabilidad de regular los ensayos clínicos en el Perú a inicios del año 2003 y dispone como requisito previo a la evaluación del estudio clínico la aprobación de un Comité de Ética en Investigación (CEI) registrado en The Office for Human Research Protection (OHRP) de los EE.UU ⁴. Así encontramos que 24 CEIs han sido registrados hasta el año 2006, siendo éstos los que asumieron la responsabilidad de protección de los sujetos en investigación que participan en ensayos clínicos.

La normatividad para la realización de ensayos clínicos en el Perú se rigió hasta el año 2006 por el documento normativo “Normas para el Uso de Drogas en los Ensayos Clínicos” de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 0212-81-SA/DVM.

El 29 de julio de 2006 se publicó en el Diario oficial El Peruano el “Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú” mediante Decreto Supremo N° 017-2006-SA.², el cual contiene importantes aspectos y principios éticos que se ajustan a la normativa internacional de ética en investigación.

A su vez durante el año 2006, la evaluación de los ensayos clínicos para su autorización fue realizada por el **comité de ensayos clínicos (CEC)**, conformado por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud a través de la Resolución Jefatural. N° 177-2006-J-OPD/INS, compuesto por profesionales idóneos, a fin de garantizar el pronunciamiento técnico que sustenten las condiciones óptimas de conducción y viabilidad de los ensayos clínicos, enmarcado en los principios éticos para la investigación y a los procedimientos internos institucionales para su posterior aprobación por la institución.

Este comité realizó una evaluación científica y ética de los ensayos clínicos aprobados por los diferentes CEIs en el año 2006, encontrando serias deficiencias en la evaluación del examen ético que realizan los CEIs. Este hallazgo es relevante, entendiendo que la evaluación y reflexión ética cobra una importancia muy grande de manera creciente en la práctica de investigación científica en seres humanos.

2.2 MARCO TEÓRICO

a. Capacidad del examen Ético para evaluar ensayos clínicos:

En este estudio definimos a la capacidad del examen ético a la idoneidad de los CEIs para una evaluación ético-científica de los ensayos clínicos enmarcados en la normativa ética internacional (Declaración de Helsinki y sus modificaciones, CIOMS 2002, BPC-ICH, Buenas Prácticas Clínicas de las Américas, Declaración Universal de Bioética de UNESCO/2005).

Esta capacidad del examen ético compete precisamente a los Comités de Ética de la Investigación que deben garantizar las condiciones éticas de realización de cada estudio en particular a través de las guías, normas y una exquisita comprensión de los problemas éticos implicados en la evaluación de un protocolo. Esto excluye de raíz la posibilidad de un trabajo rutinizado en el cual se revisen únicamente ciertas cuestiones, por ejemplo si se incluye el consentimiento informado. La ponderación ética de un protocolo no admite un tratamiento sumario y burocratizado, sobre todo si se toma en cuenta que la presión de los lobbies internacionales que tiene casi siempre representantes locales.

Tomando en cuenta que un procedimiento o método de toma de decisiones éticas es proceso deliberativo que abarca un conjunto de pasos ordenados básicamente consistentes en:

1. Identificar conflictos morales.
2. Priorizar valores y/o principios en conflicto.
3. Optar.
4. Justificar la opción.

Que a su vez permite:

- a. Evitar el decisionismo y la improvisación.

b. Contrastar intuiciones corrientes, lo que no significa necesariamente refutar esas intuiciones sino someterlas a prueba críticamente.

c. Dar razón argumentativamente de las decisiones, lo que supone un uso público de la razón, en el sentido de que no hay “razones privadas” que se puedan esgrimir (o que eximan de dar razón) cuando se trata de decisiones que afectan a otras personas.

Todo ello nos exige ahora un esfuerzo de comprensión de las cuestiones éticas más importantes que se juegan en los planteos caracterizados más arriba. Habida cuenta del carácter eminentemente interdisciplinario de la bioética, los fundamentos éticos, que provienen del campo de la filosofía, ayudan a articular los procedimientos que se utilizan para trabajar en bioética, ya sea en el ámbito de la clínica o de la investigación.

Abordaremos las guías y normativas internacionales en sus aspectos de relevancia:

A partir del **Código de Nüremberg**⁵, se fueron definiendo cada vez con mayor precisión una serie de puntos que deben ser tenidos en cuenta en todo proyecto de investigación que comprometa sujetos humanos. Estos puntos fueron inicialmente:

1) consentimiento voluntario del sujeto de investigación. Se refiere a que el consentimiento sea dado con libertad, sin coerción y con “suficiente conocimiento y comprensión de los elementos de la materia envuelta para permitirle tomar una decisión”.

2) la evaluación de la relación de riesgos respecto a los beneficios esperados del estudio.

3) los objetivos del estudio y medición de los antecedentes existentes que justifiquen su realización.

En 1964, estos conceptos fueron ampliados en la **Declaración de Helsinki**⁶ en las llamadas “recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos” y establece la distinción fundamental entre **experimentación terapéutica y no terapéutica**. En sus principios generales plantea los siguientes tópicos:

- 1) establecer la fundamentación científica del estudio, (sus antecedentes y datos previos).
- 2) la condición del investigador, su experiencia acreditada.
- 3) el objetivo del estudio y sus riesgos.
- 4) la relación riesgos beneficios.
- 5) hace alusión al estado de la personalidad del sujeto de investigación y la posibilidad de que se afecte durante el estudio, (no contemplado e Nuremberg)
- 6) consentimiento libre y lúcido del sujeto
- 7) necesidad de informar carácter, motivo y riegos del estudio
- 8) establecer la capacidad del sujeto de elegir y decidir.
- 9) incorpora la necesidad de que el consentimiento sea por escrito.

En 1975 la declaración de **Helsinki II (Tokio)** rectificó y amplió algunos conceptos.

- Se manifiesta la necesidad de que exista un protocolo experimental y su posterior evaluación por un **comité independiente** especialmente designado.
- Exige solvencia científica del equipo investigador.
- Hace referencia al resguardo de la privacidad del individuo plantea la necesidad de que los resultados publicados sean exactos.
- Incluye ya explícitamente en un punto el tema de la información a cada voluntario que, en este caso menciona como “adecuada” y debe incluir objetivos, métodos, beneficios, riesgos previsibles e incomodidades que el

experimento puede implicar, así como la posibilidad de abstenerse de participar o retirarse del estudio.

- El punto consentimiento se refiere a un consentimiento voluntario y consciente dado libremente, “preferentemente” por escrito.
- Diferencia entre investigación clínica e investigación biomédica no clínica.
- Establece la inclusión en los protocolos de una “declaración de las consideraciones éticas implicadas”.
- Introduce temas ambientales y de respeto por los animales para experimentación.

El **Informe Belmont** de 1979 establece una diferencia clara entre terapia, terapia experimental e investigación. incorpora un método para el análisis de los problemas éticos que surgen de la investigación en seres humanos, basado en la aplicación de principios éticos generales, el modelo de los principios (Autonomía, Beneficencia y Justicia).

Directivas internacionales propuestas para la investigación biomédica en sujetos humanos. CIOMS - OMS, 1982-2002⁷. Adecua las consideraciones de los Códigos internacionales a la realidad de los países subdesarrollados de la mano del surgimiento de la investigación internacional.

Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. CIOMS – OMS (Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, OMS, 1993) Modificada en 1993 y 1996. Adecuan las normativas anteriores al desarrollo de estudios a gran escala, investigaciones en

vacunas para el SIDA, el creciente desarrollo biotecnológico y la tendencia a realizar estudios en países vulnerables.

Pauta 1: Consentimiento Informado. Especial capítulo destinado a este fin con las explicitaciones referidas a la realidad local.

Pauta 2: Información esencial para los posibles participantes en una investigación, “todo riesgo o molestia previsible que pueda afectar a la persona asociada a su participación en la investigación”. Esto implica un importante avance con respecto a otras declaraciones que consideran informar “lo que sea razonable”, dejando en sombras la cuestión ¿razonable para quién?

Pauta 3: Obligaciones de los investigadores con respecto al consentimiento informado.

Pauta 4: Hace especial referencia al pago de incentivos, o sea los “incentivos indebidos”, (que condicione la participación del sujeto en la investigación), y plantea la necesidad que un Comité de Ética de la Investigación Clínica CEIC, apruebe toda forma de pago reembolso o incentivo, (remuneración aceptable e inaceptable).

Las Pautas 5 a 8 y 11: Se refieren especialmente al tratamiento de grupos vulnerables, estos son niños, personas con trastornos mentales o conductuales, personas que están en prisión, mujeres embarazadas o que amamantes y personas de comunidades subdesarrolladas. En este último caso se refiere especialmente a la necesidad expresa de su justificación y que sea aprobado por un CEIC donde haya representantes o consultores familiarizados con las costumbres y tradiciones de la comunidad en cuestión.

Pauta 10: Se refiere a la distribución equitativa de costos y beneficios y hace referencia a “otros grupos vulnerables”.

Pauta 12: Protección de la confidencialidad de los participantes.

Pauta 13: Derechos de las personas a indemnizaciones.

Pauta 14: Comités de Evaluación Ética. En referencia a su constitución. Se refiere a los estudios multicéntricos y propone una guía sobre la información que deben suministrar los investigadores.

Pauta 15: Se refiere a las obligaciones del país patrocinador y del país anfitrión, (obligaciones respectivas).

Guías Operacionales para Comités de ética que evalúan investigación Biomédica

OMS 2000 (Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, OMS, 2000)⁸

Estas guías han sido de gran ayuda para establecer unos criterios unificados que orienten sobre cómo constituir comités de ética de la investigación que evalúan investigación biomédica, particularmente en los países del tercer mundo. Las normas además proveen las bases para la elaboración de Procedimientos Operativos Estándar y también para el armado de un sistema de evaluación ética de investigación biomédica.

Declaración de Helsinki Edimburgo 2000

En esta declaración ya se visualizan los intentos de modificación de varios de los artículos que se ocupan en particular de los derechos de las personas, como el uso de placebo, la obligación de proveer tratamiento más allá de finalizada la investigación y el beneficio esperado para el individuo y la comunidad. Fueron incluidos como resultado de estos intereses en pugna dos notas aclaratorias que aún permanecen para los artículos 29 y 30. Flexibiliza los criterios para el uso de placebo en el grupo

control. Incluye una cláusula sobre la provisión de tratamiento más allá de finalizada la investigación.

Documento Guía del Programa UNAIDS, 2000.

Este documento, denominado “**Consideraciones éticas en investigación de una vacuna preventiva del VIH**”, que el Programa Conjunto de Naciones Unidas publicó en el año 2000, se presenta como respuesta a la naturaleza global de la epidemia y sus efectos devastadores en algunos países pobres. Las guías postularon: El acceso universal a los beneficios de una vacuna contra el VIH, la representación comunitaria en el desarrollo de los estudios, las exigencias de una revisión científica y ética independiente, la prevención contra posibles condiciones de explotación o aumento de la vulnerabilidad entre los participantes, y el desarrollo de las fases tempranas de la investigación en los países patrocinantes. Las guías también postularon un cuidado y tratamiento para los participantes tomando como “ideal” a la mejor terapia probada y como “mínima” al nivel más alto de atención accesible en el país huésped. Esta distinción ya reflejaba una diferencia sustantiva de estándares en distintas concepciones de las normas. (Tealdi, J. C., Historia y significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas, en material complementario de este Módulo)

Normativa CIOMS 2002 ⁹

La modificación de la norma contiene un preámbulo y 21 ítems dedicados a temas específicos. Algunas novedades de este documento son:

- Tratamiento de la confidencialidad en las investigaciones en genética.
- Investigación con productos de la concepción.
- uso de grupo control y comparadores en investigación clínica farmacológica.

Del mismo modo se visualiza una creciente flexibilización en algunos estándares que se presentaban como más rigurosos en las declaraciones anteriores, por ejemplo, en el uso de placebo.

Incluye por ejemplo que podría haber un *“uso excepcional de un comparador diferente de lo que es el estándar”* Se introduce en toda la declaración un cambio del lenguaje prescriptivo al lenguaje de recomendación. Al mismo tiempo se introducen términos del tenor de “razonable...” llevando los límites de lo que antes eran obligaciones al campo de la negociación y estableciendo definiciones de lo que se entiende por razonable que en general son dadas por la industria o los investigadores. Muestra de ello es la guía número 10 que ha merecido un fuerte debate que en parte se evidencia en la propia normativa.

Han tomado estado público, de igual modo, otros documentos que pretendieron orientar fuertemente las decisiones en los países del tercer mundo, tales como:

- A. El Informe del Nuffield Council of Bioethics.
- B. El informe de la Comisión Nacional de Bioética de EEUU.

No se desarrollarán aquí los detalles incluidos en estos documentos que pueden ser consultados libremente. Vale, no obstante, realizar dos consideraciones:

1. En ambos casos los documentos intentan deslegitimar el valor de norma universal de las declaraciones como Helsinki, proponiendo documentos que apelan a un supuesto consenso que refleja los intereses sectoriales de quienes los han diseñado, (más adelante se verán las condiciones para determinar la validez de un consenso).

2. Hay una fuerte tendencia a flexibilizar el grado de exigencia de las normas prescriptas por Helsinki, lo que puede ampliarse en la bibliografía de apoyo que acompaña al presente módulo.

Declaración Universal de Bioética de UNESCO/ 2005

Un documento de fundamental importancia y que termina de aprobarse es la Declaración Universal de Bioética de la Unesco, la cual a pesar de no ser un documento que se refiera específicamente a temas de ética de la investigación ha sido el resultado de fuertes debates en el ámbito internacional en el intento de incluir los intereses de los países del tercer mundo. Cuestiones previstas en distintos apartados son muestra de la tarea realizada por los representantes de los países de la región para incluir en las Declaraciones con validez universal prescripciones capaces de proteger de manera “fuerte” los derechos humanos de los sujetos de investigación sin posibilidades de negociación alguna.

b. Práctica Médica e Investigación.-

Es importante distinguir entre investigación biomédica y de comportamiento por un lado y la práctica de terapia aceptada por el otro. Esta distinción entre investigación y práctica es vaga, en parte porque con frecuencia ambas ocurren al mismo tiempo (como en la investigación diseñada para la evaluación de una terapia) y en parte porque a las desviaciones notables de la práctica normal a menudo se les llama "experimental" cuando los términos "experimental" e "investigación" no están definidos con claridad.

Como regla general, el término "práctica" se refiere a intervenciones diseñadas solamente para acentuar el bienestar de un paciente o cliente y con expectativas razonables de éxito. El propósito de la práctica médica o de comportamiento es proporcionar diagnóstico, tratamiento preventivo o terapia a individuos particulares². En contraste, el término "investigación" se refiere a una actividad diseñada para probar una hipótesis, lograr conclusiones y en consecuencia desarrollar o complementar el conocimiento general (expresado, por ejemplo, en teorías, principios y declaraciones de relaciones). La investigación se describe generalmente en un documento formal que establece un objetivo y una serie de procedimientos diseñados para alcanzarlo.

Cuando un médico se aparta significativamente de la práctica normal o aceptada, la innovación, por sí misma, no constituye una investigación.

Aunque los estudios con humanos empezaron a reglamentarse en unos cuantos países a mediados de la década de los 60, hasta fechas relativamente recientes los investigadores estaban sujetos a pocos controles y normas. Se pensaba que no era sensato imponer muchos controles a la investigación con humanos, pues de ese modo se reprimiría y se pondrían trabas a la innovación. Hoy en día los investigadores están sujetos a incontables reglamentos y el discurso actual es establecer los riesgos aceptables por los participantes en estudios ¹⁰

Así, por ejemplo, es sabido que nuestro país es considerado como un país en desarrollo, y a medida que se generaliza la investigación transnacional dos cuestiones éticas suscitaban controversia. La primera tiene que ver con el consentimiento

informado. Como los posibles participantes viven en países donde el nivel de analfabetismo es alto y no existe la costumbre de involucrar a las personas en la toma de decisiones, es posible que no siempre estén capacitados para expresar un consentimiento informado. La segunda, consiste en determinar si los medicamentos obtenidos mediante los ensayos se facilitarán a los pacientes de los países en desarrollo a un costo asequible.

La mayor parte de la investigación biomédica ha sido motivada preferentemente por la preocupación en el beneficio de las comunidades ya favorecidas. Esto se refleja en el hecho de que la OMS estima que el 90% de los recursos destinados a investigación y desarrollo en problemas médicos, se aplica en enfermedades que causan menos del 10% del sufrimiento global presente ¹¹.

El establecimiento de guías internacionales para contribuir al fortalecimiento de la **capacidad para la revisión ética de la investigación biomédica** en todos los países, ayuda a remediar este desbalance. Un principio cardinal de la investigación que involucra participantes humanos es “respetar la dignidad de las personas”. Las metas de la investigación, si bien importantes, nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en investigación. Además se debe tomar en consideración el principio de la justicia que requiere que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta edad, sexo, estado económico, cultura y consideraciones étnicas.

c. Responsabilidades de los CEIs ¹.-

- La responsabilidad de un Comité de Ética de Investigación (CEI) al evaluar una investigación biomédica es contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los y las participantes actuales y potenciales de la investigación; se debe tener especial atención a los estudios que pueden involucrar personas vulnerables;
- Un principio cardinal de la investigación que involucra seres humanos es respetar la dignidad de las personas. Las metas de la investigación, si bien importantes nunca deben pasar por encima de la salud, bienestar y cuidado de los participantes en la investigación;
- El CEI debe tomar en consideración el principio de la justicia. La justicia requiere que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos equitativamente entre todos los grupos y clases de la sociedad, tomando en cuenta edad, sexo, estado económico, cultura y consideraciones étnicas;
- El CEI debe proporcionar una evaluación independiente, competente y oportuna de la ética de los estudios propuestos;
- El CEI es responsable de actuar en el completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de agencias reguladoras y leyes aplicables;

- El CEI es responsable de evaluar la investigación propuesta antes de su inicio. Además debe asegurar la evaluación regular de los estudios en desarrollo que recibieron una decisión positiva en intervalos apropiados de acuerdo al grado de riesgo para las personas, como mínimo una vez al año;
- El CEI tiene autoridad para aprobar, solicitar modificaciones (previas a la aprobación), rechazar, o suspender un estudio clínico;
- Para cumplir sus funciones, el CEI debe recibir y tener disponible toda la documentación relacionada con el estudio: protocolo, enmiendas al mismo, formularios de consentimiento informado y actualizaciones al mismo, currículum vitae actualizado del investigador, procedimientos de reclutamiento, información para el paciente, manual del investigador, información de seguridad disponible, e información de pagos a los pacientes, información sobre compensaciones a los pacientes, y cualquier otro documento que el CEI pueda necesitar para cumplir con sus responsabilidades;
- El CEI debe considerar la competencia del investigador para conducir el estudio propuesto, según lo documentado en el Currículo Vitae y en toda otra documentación relevante que el CEI solicite;
- El CEI debe revisar tanto la cantidad como el método de pago a las personas para asegurarse que no existan problemas de

coerción o mal influencia en los sujetos del estudio. Los pagos a la persona deberán ser prorrateados y no depender de que el sujeto termine el estudio;

- El CEI debe asegurarse que la información referente al pago a las personas, incluyendo los métodos, cantidades y programación esté estipulada en la forma de consentimiento informado escrita, así mismo como cualquier otra información escrita que se le proporcione a los sujetos. Se debe especificar la forma en que será prorrateado el pago.

En su composición, procedimientos y decisiones, los CEI necesitan tener independencia de influencias políticas, institucionales, profesionales y comerciales. Asimismo, necesitan demostrar competencia y eficiencia en su trabajo.

Los CEI son responsables de actuar en completo interés de los participantes potenciales de la investigación y de las comunidades involucradas, tomando en cuenta los intereses y necesidades de los investigadores, así como los requerimientos de agencias reguladoras relevantes y leyes aplicables. Deben ser multidisciplinarios y multisectoriales en su composición, e incluir expertos científicos relevantes, balanceados en edad y sexo, y personas que representen los intereses y preocupaciones de la comunidad, en forma tal que aseguren una revisión y evaluación competente de todos los aspectos éticos de los proyectos de investigación que reciban, así como de lograr que sus metas puedan ser ejecutadas libres de sesgo e influencia que pudiera afectar su independencia.

Los CEI además deben establecerse conforme a los reglamentos y leyes del país, y además, de acuerdo con los valores y principios de la comunidad a la que sirven.

2.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La simple presencia de un comité de ética de investigación en un país no es suficiente para garantizar que la investigación se examinará de la manera adecuada. Los comités pueden ser ineficaces por diversas razones, entre ellas la escasez de recursos financieros y humanos y la falta de capacitación y experiencia en el examen ético. Un sistema eficaz para el examen ético es una garantía esencial para los participantes en la investigación ¹².

Para el abordaje de los conflictos de carácter ético del protocolo es importante entender que se debe realizar un examen de los planteamientos bioéticos y científicos del ensayo propuesto por expertos del país en la que se llevará a cabo el ensayo. Para esto lo sensato es que nuestro país cuente con comités de ética en investigación con miembros debidamente formados en ciencias biomédicas y conductuales, así como bioética y legislación médica.

La información sobre CEIs en nuestro país es bastante pobre, sólo contamos con un estudio ¹³ que describe la composición y funcionamiento de los comités de ética en investigación que aprueban los aspectos éticos de los ensayos clínicos donde de los 19 CEIs registrados en la OHRP solo 10 participaron de este estudio y entre los resultados relevantes se encuentra la limitada capacitación en ética en investigación

de sus miembros, la falta de apoyo institucional, además de evidenciarse que la mayoría de las instituciones a las que los comités se encuentran adscritos no han comprendido la importancia de su función. Si bien podemos tener una idea del registro, composición, estructura de algunos CEIs que evalúan ensayos clínicos en el Perú, no contamos con información de la capacidad del examen ético de los ensayos clínicos por los diferentes CEIs tomando como parámetros las observaciones éticas realizadas por el comité de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud y las guías internacionales de ética en la investigación.

2.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.4.1 Objetivo General:

- Determinar la capacidad del examen ético de los CEIs que aprobaron los ensayos clínicos en el Perú en el año 2006, en base a las observaciones del CEC y la normativa ética internacional.

2.4.2 Objetivos Secundarios:

- Identificar los CEIs que evaluaron los EC el año 2006
- Determinar el porcentaje de CEIs que presentan observaciones éticas realizadas por el CEC, posterior a su aprobación.
- Determinar el tipo y frecuencia de observaciones éticas más frecuentes
- Identificar los caracteres evaluados por el CEC para ejecutar la evaluación ética.

- Determinar el número de observaciones realizadas y la proporción entre observaciones éticas y técnicas.
- Determinar el número de ensayos clínicos evaluados por el CEC en el año 2006.
- Determinar el número de ensayos clínicos autorizados y no autorizados en el año 2006.

3. METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Este es un estudio observacional transversal que pretende determinar la capacidad de los CEIs en el examen ético de los ensayos clínicos en el año 2006. Para ello se utilizarán las actas de evaluación de los ensayos clínicos realizados por el Comité de Ensayos Clínicos, que fueron previamente aprobados por los CEIs correspondientes.

Se procederá a revisar retrospectivamente la totalidad de actas de evaluación del CEC , con observaciones éticas del año 2006, las mismas que se someterán a un análisis cualitativo de aspectos éticos diversos tomando como base a las guías y normativa ética internacional con el fin de determinar cualitativamente cuantas de éstas se ajustan o no a estas guías y normativas.

Además mediremos la frecuencia de los aspectos éticos que no se ajustan a la normativa ética internacional.

Estas actas se encuentran físicamente en el ambiente de archivos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud.

LUGAR DE ESTUDIO

Se realizó el estudio en la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud.

POBLACION

Se revisaron todos los Ensayos Clínicos evaluados por el Comité de Ensayos Clínicos en el año 2006.

INSTRUMENTOS

Se analizaron la totalidad de actas de evaluación de ensayos clínicos en el año 2006 de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud. Se realizó la revisión y el análisis de las observaciones realizadas por el CEC, de cada una de las actas elaboradas por la OGITT. Se implementó una base Excel donde se introdujo la siguiente información de cada acta: número de ensayos clínicos evaluados según meses en el año 2006, número de ensayos clínicos con observaciones por el CEC, número de ensayos clínicos sólo observaciones éticas, número de observaciones totales de los EC evaluados, número de observaciones éticas. Finalmente se categorizaron las observaciones éticas en rubros según el tipo de observación y su frecuencia.

Una vez recolectados los datos se procedió al análisis y revisando si las observaciones éticas realizadas por el CEC se ajustan o no a la normativa internacional de ética en investigación (Helsinki, CIOMS, BPC-ICH, D.S. 017-2006-SA, Buenas Prácticas de las Américas y la Declaración Universal de Bioética de UNESCO/2005). Sólo se revisarán las observaciones éticas realizadas por el CEC a cada ensayo clínico que haya sido aprobado por un CEI. En caso estas no se ajusten a la normas éticas internacionales podremos determinar la capacidad de evaluación ética de cada CEI y la frecuencia de aspectos de la ética que se están vulnerando. Cabe mencionar que basta que una de las observaciones no se ajuste a los

aspectos relevantes de la normativa ética internacional para que este CEI sea considerado como no capaz para realizar el examen ético a un ensayo clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El plan de análisis consiste en la descripción estadística de cada una de las variables de estudio. Los datos recolectados fueron tabulados en tablas de medidas de frecuencias.

Estos datos se procesaron con ayuda del programa Microsoft Office Excel 2003.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento del desarrollo de esta investigación se mantendrá la confidencialidad de cualquier información respecto a los comités, sujetos en investigación y a la propiedad intelectual de los respectivos protocolos

4. RESULTADOS

A lo largo del año 2006 fueron evaluados y analizados, por el Comité de Ensayos Clínicos (CEC), 91 ensayos clínicos los mismos que ya contaban con la **aprobación** de los comités de ética institucionales o independientes. Estos estudios estuvieron distribuidos de manera ascendente con el correr de los meses, según se detalla en el cuadro N° 1.

Cuadro N° 1: Ensayos clínicos evaluados por el CEC distribuidos según meses.

MESES	Nº. de Ensayos clínicos
Enero	7
Febrero	3
Marzo	5
Abril	5
Mayo	5
Junio	4

Julio	2
Agosto	13
Setiembre	10
Octubre	13
Noviembre	11
Diciembre	13
TOTAL	91

De los 91 ensayos clínicos evaluados, 80 (87,9%) tuvieron algún tipo de observación ya sea de tipo ética como técnica del protocolo. (Ver cuadro N° 2)

Cuadro N° 2: Cantidad de ensayos clínicos con algún tipo de observación técnico/ético. (En números absolutos).

MESES	N° de EC Evaluados	N° de ensayos clínicos con observaciones (técnica/ética)
Enero	7	6
Febrero	3	3
Marzo	5	4
Abril	5	4
Mayo	5	5
Junio	4	3
Julio	2	2
Agosto	13	11
Setiembre	10	9
Octubre	13	12
Noviembre	11	10
Diciembre	13	11
TOTAL	91	80

De los 80 EC con observación, 53 observaciones sólo Asimismo de los 53 observaciones éticas autorizado por

algún tipo de (66%) tuvieron de tipo ético. EC con 1 EC no fue razones

ético/científicas y 2 EC fueron sometidos a comisiones técnicas por ser considerados situaciones controversiales *. (Ver cuadro N° 3).

Cuadro N° 3: Cantidad de ensayos clínicos solo con observaciones éticas.

MESES	N° de EC Evaluados	N° de ensayos clínicos con algún tipo de observación (técnica/ética)	N° de ensayos clínicos con observaciones éticas
Enero	7	6	5
Febrero	3	3	3
Marzo	5	4	2
Abril	5	4	2
Mayo	5	5	5
Junio	4	3	2
Julio	2	2	0
Agosto	13	11	6
Setiembre	10	9	5
Octubre	13	12	8
Noviembre	11	10	7
Diciembre	13	11	8
TOTAL	91	80	53

***Situaciones Controversiales:** Aquellas que se identifican durante la evaluación del Ensayo Clínico, en la cual los riesgos parecerían ser mayores que los beneficios potenciales para los sujetos en investigación o para la población en general. (Definiciones operativas Art. 7° del D.S. 017-2006.SA)

El número de observaciones tanto éticas como técnicas de todos los ensayos clínicos evaluados en el año 2006, suman 237 de éstas las relacionadas con la ética en investigación

suman 131 (55.3%), es decir que por cada 10 observaciones realizadas por el CEC, 5 o 6 son relacionadas con la ética en la investigación y el restante se relaciona con aspectos administrativos y técnicos. Además el número de observaciones se relaciona con la cantidad de ensayos clínicos evaluados (Ver cuadro N° 4)

Cuadro N° 4: Cantidad de observaciones de los ensayos clínicos (técnicas y éticas) frente a las observaciones solo relacionadas con la ética.

MESES	N° de Observaciones totales de los EC	N° de Observaciones Relacionadas con la ética en la investigación.
Enero	17	12
Febrero	9	7
Marzo	6	5
Abril	8	3
Mayo	21	10
Junio	8	4
Julio	3	0
Agosto	26	19
Setiembre	30	15
Octubre	47	22
Noviembre	33	20
Diciembre	29	14
TOTAL	237	131

Del total de ensayos clínicos evaluados (91), 25 (27%) están relacionados con patologías infecciosas, de éstas: 8 (32%) tienen indicación para tratamiento antibacteriano; 5 (20%) tienen indicación para tratamiento antiretroviral; 5 (20%) para vacuna de HPV ; 5 (20%) vacuna para VIH; 1 (4%) para quimioprofilaxis para VIH y 1 (4%) para diagnóstico de TBC. (Ver cuadros N° 5 y 6)

Cuadro N° 5: Cantidad de ensayos clínicos relacionados con las enfermedades infecciosas

Nº TOTAL DE EC EVALUADOS	EC RELACIONADOS CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS
91 (100%)	25 (27%)

Cuadro N° 6: Cantidad de ensayos clínicos relacionados con enfermedades infecciosas, basados en su indicación.

Indicación de los productos en investigación	Nº de EC evaluados
Tratamiento antibacteriano	8 (32%)
Tratamiento Antiretroviral	5 (20%)
Vacuna para HPV	5 (20%)
Vacuna para VIH	5 (20%)
Diagnóstico de TBC	1(4%)
Quimioprofilaxis para VIH	1(4%)
TOTAL	25 (100%)

Los Comités de ética (CEI) que más ensayos clínicos aprobaron fueron los CEIs del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (27), El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (25), la Universidad peruana Cayetano Heredia (19) y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (16). De los 23 CEIs que aprobaron los EC en el año 2006, 12 (52.2%) son institucionales y 11 (47,8%), son independientes. (Ver cuadro N° 7)

Cuadro N° 7: Número de aprobaciones y comités de ética que aprobaron los ensayos clínicos en base a los 91 EC evaluados.

CEI	TIPO DE CEI	Nº de EC aprobados
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	Institucional	27 (30%)
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Institucional	25 (27%)
Universidad Peruana Cayetano Heredia	Independiente	19 (21%)
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Institucional	16 (18%)
Universidad San Martín de Porres	Independiente	12 (13%)
Hospital Nacional Cayetano Heredia	Institucional	10 (11%)
Asociación Benéfica PRISMA	Independiente	9 (10%)
Hospital Nacional Arzobispo Loayza	Institucional	9 (10%)
Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Institucional	6 (7%)
Instituto Nacional de Salud	Institucional	6 (7%)
Hospital Nacional Dos de Mayo	Institucional	4 (5%)
Asociación Civil Impacta Salud y Educación	Independiente	4 (5%)
CEI independiente de Piura	Independiente	2 (2%)
Asociación Civil Vía Libre	Independiente	2 (2%)
Hospital Nacional María Auxiliadora	Institucional	2 (2%)
Asociación Peruana de Medicina Interna Arequipa	Independiente	2 (2%)
Instituto de Investigación Nutricional	Independiente	1 (1.09%)
Clínica Médica Cayetano Heredia	Independiente	1 (1.09%)
Hospital Nacional San Bartolomé	Institucional	1 (1.09%)
Clínica Ricardo Palma	Independiente	1 (1.09%)
Complejo Hospitalario San Pablo	Independiente	1 (1.09%)
Clínica Estrella Maris	Independiente	1 (1.09%)
Instituto Especializado de Salud del Niño	Institucional	1 (1.09%)

De los 131 observaciones relacionadas con la ética, se discriminaron 19 rubros basados en la normativa nacional e internacional de ética en investigación. Entre los tipos de observación más frecuente se encuentra la no utilización del lenguaje que corresponda al nivel de comprensión, ni se asegura la comprensión de la misma y se omite información acerca del propósito de procedimientos específicos del protocolo. Además se determinó la frecuencia de las mismas, como hemos ensayado más abajo en el cuadro N° 8.

Cuadro N° 8: Frecuencia y tipo de observaciones éticas a los ensayos clínicos.

TIPO DE OBSERVACIÓN	FRECUENCIA
1. No se utiliza lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo ni se asegura la adecuada comprensión de la información	22 (16,7%)
2. Se omite información en el consentimiento informado	17 (12,9%)
3. Manejo de muestras biológicas en forma inadecuada	15 (11,4%)
4. No se informa al sujeto sobre, el seguro médico, la compensación e indemnización:	13 (9,9%)
5. No se garantiza la anticoncepción de mujeres y varones con capacidad reproductiva	10 (7,6%)
6. No se provee en forma gratuita el producto en investigación y otros insumos relacionados con el estudio	10 (7,6%)
7. No indican el número de pacientes a reclutar en el Perú.	9 (6,8%)
8. Suministro gratuito de medicación luego de concluido el estudio	8 (6,1%)
9. No se mencionan los contactos ni directorio adecuadamente.	8 (6,1%)
10. No mencionan acciones relacionadas al seguimiento en caso de embarazo	4 (3,0%)
11. El director es el investigador principal del estudio (conflicto de interés)	3 (3,0%)
12. No se asegura la asistencia médica y seguimiento del paciente	3 (3,0%)
13. No mencionan los beneficios	3 (3,0%)
14. En el CI no consignan la fecha, sellos y firmas.	2 (1,5%)
15. No se menciona compensación por gastos adicionales de transporte, etc.	2 (1,5%)
16. Ensayo clínico sin sustento científico	1 (0,76%)
17. En el CI no mencionan que el paciente se podrá retirar voluntariamente del estudio.	1 (0,76%)
18. No se mencionan las alternativas de tratamiento	1 (0,76%)
19. No realizan el asentimiento informado	1 (0,76%)
TOTAL	131 (100%)

La casuística analizada en este trabajo refiere, exclusivamente, a protocolos presentados el año 2006 a la autoridad reguladora (Instituto Nacional de Salud) quienes a través del CEC

realizaban la evaluación de aspectos éticos/científicos del ensayo clínico. La evaluación por el CEC no comprendía requisitos administrativos cuya revisión se efectuaba en etapas previas a la evaluación.

Por otra parte estos ensayos clínicos llegaron al CEC en la mayoría de casos con la evaluación previa de un comité de investigación de las instituciones de investigación, abocada a los aspectos científicos que garantizaban la solidez científica y pertinencia pero, además contaban con la aprobación previa de los comités de ética en investigación quienes garantizan una revisión acuciosa del protocolo de investigación y consentimiento informado poniendo especial énfasis en que se ofrezca el máximo de protección a los sujetos en investigación en términos de cautelar su autonomía, evitar riesgos y asegurar beneficios.

La revisión ética/científica fue efectuada por el CEC en pleno, hecho que aseguró una visión interdisciplinaria otorgada por médicos de diferentes especialidades, farmacéuticos clínicos, oncólogo, infectólogos, internista, estadístico, varios de ellos con formación universitaria superior en Bioética.

La mayoría de éstos protocolos sufrieron observaciones de diferente índole (ética/científica), a pesar de haber sido controladas previamente por distintas agencias de medicamentos, aprobadas por comités de ética internacionales y comités de ética locales. Estas instancias, se comprende, fueron haciendo diferentes observaciones que obligaron a los investigadores y patrocinadores modificar la formulación de algunos aspectos. Pero aún así el CEC detectó variadas irregularidades que merecían corregirse, algunas menores y otra más abarcativas, llegando incluso a cuestionarse aspectos ético científicos que condicionaban su autorización en nuestro país.

En este estudio sólo se analizaron 131 observaciones relacionadas con la ética de las 237 observaciones totales.

Trataré ahora de especificar con mayor detalle el contenido de cada rubro de las observaciones reseñado en el cuadro N° 8, en base a la normativa internacional de ética en investigación.

1. No se utiliza lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo ni

se asegura la adecuada comprensión de la información: Es frecuente que los formularios de consentimiento informado que se les presenta a los voluntarios de un estudio tengan un lenguaje exculpatorio y en otras ocasiones que la terminología utilizada en ellos sea difusa o restrictiva, cuando hacemos referencia a este rubro nos referimos al incumplimiento de :

- ♦ **Pauta 6 del CIOMS-2002** donde menciona que se debe solicitar el consentimiento sólo después de comprobar que el potencial sujeto tiene adecuada comprensión de los hechos relevantes y las consecuencias de su participación, y ha tenido suficiente oportunidad de considerarla;

- ♦ **Pauta 4 del CIOMS-2002** que en sus Comentarios menciona:

Lenguaje. Informar al sujeto individual no debe ser un simple recitado ritual de los contenidos de un documento escrito. Más bien, el investigador debe transmitir la información, oralmente o por escrito, en un lenguaje que corresponda al nivel de comprensión del individuo. El investigador debe tener en mente que la capacidad del potencial sujeto para comprender la información necesaria para dar su consentimiento depende de la madurez, inteligencia, educación y sistema de creencias del individuo. Depende, además, de la capacidad del investigador y de su buena voluntad para comunicar con paciencia y sensibilidad.

Comprensión. El investigador debe asegurarse de que el potencial sujeto de investigación ha comprendido adecuadamente la información. El investigador debiera dar a cada uno la oportunidad de hacer preguntas, respondiéndolas en forma honesta, oportuna y completa. En algunos casos, el investigador puede administrar una prueba oral o escrita o determinar de otra forma si la información ha sido comprendida adecuadamente.

- ♦ **Artículo 8º inciso e) del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú,** que entre los requisitos para obtener el consentimiento informado se indica que el consentimiento informado debe estar redactado en español y la lengua propia del sujeto en investigación, y la redacción debe ser comprensible para él.

2. Se omite información en el consentimiento informado: es frecuente que los procesos invasivos del estudio, la toma de muestras biológicas, la no coherencia de los procedimientos entre el protocolo y el CI, la información sobre el seguro relacionado con daños sea una información que se omite, esto conlleva al incumplimiento de:

- ♦ **La CIARM-ICH E6: 4.8.8 inciso d)** se menciona que el CI debe incluir: todos los procedimientos del estudio que se van a seguir, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- ♦ **La Pauta 6 CIOMS-2002: Retención de información y engaño.** Algunas veces, para asegurar la validez de la investigación, los investigadores retienen cierta información en el proceso de consentimiento. En la investigación biomédica esto ocurre, típicamente, en la retención de información acerca del propósito de procedimientos específicos. Por ejemplo, a menudo en ensayos clínicos no se dice a los sujetos el propósito de los procedimientos realizados para

controlar su conformidad al protocolo, ya que si supieran que su conformidad estaba siendo supervisada podrían modificar su comportamiento y, por tanto, invalidar los resultados.

- 3. Manejo de muestras biológicas en forma inadecuada:** Esta observación incluye a la no existencia de consentimientos informados específico para esta investigación, no incluyen la explicación del objetivo, en que consiste, y cómo se asegurará la privacidad de la información genética de las personas. Además en algunos casos se condiciona el almacenamiento de muestras al ingreso del sujeto al estudio general. Todo ello nos lleva al incumplimiento de:

- ♦ **Pauta 4 del consentimiento informado individual CIOMS-2002:** *Consentimiento de sujetos en ensayos clínicos para usar materiales biológicos (incluyendo material genético) con propósitos de investigación.* Los formularios de consentimiento debieran incluir una sección separada para los sujetos que participan en ensayos clínicos en los que se requiere su consentimiento para la utilización de sus muestras biológicas en la investigación. Dar consentimiento por separado puede ser apropiado en algunos casos (por ejemplo, si los investigadores están solicitando autorización para realizar una investigación básica que no necesariamente es parte del ensayo clínico), pero no en otros (por ejemplo, el ensayo clínico requiere el uso de materiales biológicos del sujeto).
- ♦ **En la Pauta 5 CIOMS-2002: Requisitos para el consentimiento informado** **menciona** que se debe consignar cuáles son los posibles usos investigativos, directos o

secundarios, de los registros médicos del sujeto y de las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención médica; si se planea destruir las muestras biológicas recolectadas cuando termine la investigación y, de no ser así, los detalles sobre su almacenamiento (dónde, cómo, por cuánto tiempo y su disposición final) y posible uso futuro, y que los sujetos tienen el derecho a decidir sobre ese uso futuro, a hacer destruir el material y a negarse al almacenamiento.

- ♦ **El Anexo 8 ,inciso 7i del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú** menciona: Cualquier información que no forma parte del estudio general deberá ser parte de un consentimiento especial.

4. No se informa al sujeto sobre, el seguro médico, la compensación e indemnización:

Esta información básica no se encuentra en los consentimientos informados , a pesar de estar contenida en los siguientes documentos:

- ♦ **En el CIARM-ICH E6: 4.8.10 inciso j)** se menciona que el CI debe incluir: La compensación y/o tratamiento disponible para los sujetos en el caso de una lesión relacionada con el estudio.
- ♦ **Pauta 5 CIOMS 2002:** En el CI debe indicarse lo siguiente: Inciso 24) si se compensará al sujeto, a su familia o a sus dependientes en caso de discapacidad o muerte como resultado de estos daños y a través de qué mecanismo y organización se hará (o, cuando corresponda, que no habrá lugar a compensación); Inciso 25) si el derecho a compensación está garantizado, legalmente o no, en el país en el que se invita al potencial sujeto a participar en la investigación
- ♦ **Pauta 19 del CIOMS-2002:** Los investigadores debieran garantizar que los sujetos de investigación que sufran algún perjuicio como resultado de su participación en una investigación tengan derecho a tratamiento médico gratuito por tal perjuicio y a apoyo económico o de otro tipo que pueda compensarlos equitativamente por cualquier menoscabo,

discapacidad o minusvalía resultante. En caso de muerte como resultado de su participación, sus dependientes tienen derecho a compensación. No debe pedirse a los sujetos renunciar al derecho a compensación.

- ♦ **Art. 27° del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú:** El patrocinador debe contratar un seguro con cobertura en el País que permita cubrir los riesgos de compensación asociados con un EC. En casos excepcionales descritos en el manual de procedimientos se podrá presentar un medio similar de compensación debidamente respaldado por el patrocinador (MAPRO capítulo III ítem 1.2 inciso g) las excepciones incluyen a: patrocinador es una entidad gubernamental del país (o de otro país), el Instituto Nacional de Salud del Perú (o de otro país), universidades peruanas o extranjeras, fondos de cooperación para Investigación en salud, fundaciones privadas que apoyan la investigación en salud o redes mundiales de grupos cooperativos de investigación.
- ♦ **Art. 28° del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú :** A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en los artículos 26 y 27, serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto en investigación como consecuencia propia del ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que éste no sea inherente a la patología objeto de estudio, así como la evolución propia de su enfermedad, como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

5. No se garantiza la anticoncepción de mujeres y varones con capacidad

reproductiva: Se refiere a que el patrocinador es responsable de proporcionar el método anticonceptivo que escoja el sujeto para el ingreso al estudio. Esto se menciona en:

- ♦ **Artículo 19° del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú** : La realización de ensayos clínicos en mujeres y varones con capacidad reproductiva, solo se podrán efectuar cuando se cumplan, además, las siguientes condiciones:

a) Para investigaciones en mujeres con capacidad reproductiva, el investigador principal realizará una prueba de embarazo para descartar gestación previa al inicio del estudio y asegurará el compromiso de ellas para usar métodos anticonceptivos eficaces y que no sean incompatibles con el ensayo clínico, proporcionados por el patrocinador, lo cual deberá estar especificado en el protocolo de investigación y en el consentimiento informado.

6. No se provee en forma gratuita el producto en investigación y otros insumos

relacionados con el estudio: En el consentimiento informado se le informa al paciente que él costeará el producto de investigación y se hará cargo de los gastos relacionados con el estudio en caso participe del estudio. Esto atenta contra el :

- ♦ **Art. 26 del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú** menciona que sólo podrá realizarse un EC cuando el Investigador principal y el patrocinador firmen una declaración jurada por la que: a)Garanticen la atención y el tratamiento médico gratuito del sujeto en caso sufriera algún daño como consecuencia propia del EC. b)Se obliguen a otorgar compensación adecuada por el daño que un sujeto en investigación podría sufrir como consecuencia del uso del producto en investigación o por un procedimiento o intervención realizado con el propósito de investigación
- ♦ **En el CIARM-ICH E6: 5.14.1** menciona que el patrocinador es responsable de suministrar al (a los) investigador (es)/institución (es) el (los) producto (s) en investigación.

- 7. No se indica el número de pacientes a reclutar en el Perú:** En algunos casos se ha verificado que el número asignado al Perú, es excesivo en relación a otros países y toma importancia, más aún cuando estudios de fases tempranas se realizan sólo en nuestro país.

♦ **Anexo 8 del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú, en el inciso 5 de metodología empleada indica** a) La cantidad aproximada de sujetos en investigación.

- 8. Suministro gratuito de medicación luego de concluido el estudio:** Una vez que la investigación concluye, la droga en estudio alcanza su aprobación oficial para su disponibilidad en el mercado. En casi la totalidad de estudios los voluntarios que han recibido un producto en fase de experimentación no tienen derecho a continuar con la terapia a pesar de haber contribuido a determinar su eficacia y seguridad , además de someterse a los riesgos. Esto se contempla en:

♦ **En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 30** se menciona que al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

- 9. No se mencionan los contactos ni directorio adecuadamente:** Los contactos con el investigador o con los comités de ética no se consignan o se colocan teléfonos y direcciones inaccesibles o no existentes para el sujeto en investigación. Esto se indica en:

♦ **En el CIARM-ICH E6: 4.8.10 inciso q):** Se mencionan que el CI debe incluir: las personas a contactar para mayor información referente al estudio y a los derechos de

los sujetos del estudio y a quien contactar en caso de algún daño relacionado con el estudio

- ♦ **En el anexo 8 , Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú, inciso 16 :** contactos para responder a cualquier duda o pregunta y en caso de emergencia a) El investigador principal (es): Dirección, correo electrónico y teléfonos b) Presidente del CEI: Dirección, correo electrónico y teléfonos.

10. No mencionan acciones relacionadas al seguimiento en caso de embarazo: Existe la posibilidad, que durante la ejecución de un Ensayo Clínico, una mujer con capacidad reproductiva salga gestando, por lo que se deben de tomar las medidas a tomar en este tipo de situación ya que los efectos colaterales con los productos en investigación son desconocidos o conlleven a problemas de teratogenicidad. Esto se contempla en:

- ♦ **Art. 19º Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú inciso b):** se menciona que en caso de ocurrir un embarazo durante el estudio el protocolo de investigación deberá establecer la exclusión de la gestante y la aplicación de los procedimientos para el seguimiento y control de la misma.

11. El director de la institución de investigación es el investigador principal del estudio (conflicto de interés): En una proporción importante de ensayos clínicos el director del hospital era además investigador principal, esto nos lleva a pensar en el grado de conflicto de interés en la realización de estos estudios. Esto además se contempla en:

- ♦ **Guía para creación de CEI de Bioética-UNESCO-2005:** Todo CEI debe mantenerse alerta por si surgen conflictos de intereses en su seno, como por ejemplo conflictos entre el investigador principal, **su institución** y los participantes en el

estudio. Para que no surjan conflictos, puede que resulte decisiva la perspectiva adicional de un consultor externo.

- ♦ **Declaración de Helsinki párrafo 13:** El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, **afiliaciones institucionales**, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

12. No se garantiza la asistencia médica y seguimiento del paciente: Es frecuente que los estudios se encuentren centrados en torno a la sustancia o la terapéutica del estudio, y olvidan en simultáneo otro conjunto de hechos relevantes, que hacen al bienestar de los sujetos participantes. Esto está contemplado en:

- ♦ **Pauta 5 CIOMS-2002-:** En el consentimiento informado debe consignar: inciso 22) qué grado de responsabilidad tiene el investigador de proporcionar servicios médicos al participante; 23) que se proporcionará tratamiento sin costo para tipos especificados de daños relacionados con la investigación o para complicaciones asociadas, la naturaleza y duración de esta atención, el nombre de la organización o individuo que proporcionará el tratamiento y si existe alguna incertidumbre sobre su financiamiento.

13. No mencionan los beneficios en el consentimiento informado: Esta omisión está bien determinada en:

- ♦ **En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 19:** La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
- ♦ **Pauta 5 CIOMS-2002:** En el consentimiento informado debe consignar, inciso 10) qué beneficios directos se espera para los sujetos que participan en la investigación, en caso de

haberlos; 11) qué beneficios se espera de la investigación para la comunidad o sociedad en general, o su contribución al conocimiento científico.

14. En el CI no consignan la fecha, sellos y firmas: Esto se encuentra normado en:

- ♦ **Artículo 8º** Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú: Requisitos para el Consentimiento Informado.- Debe ser firmado y fechado por el sujeto en investigación una sola vez; y luego se le debe entregar una copia del mismo.

15. No se menciona compensación por gastos adicionales de transporte, etc. Los gastos de alimentación, transporte o compensación por día no trabajado debe estar compensado. Esto se encuentra normado en:

- ♦ **Anexo 8** Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú: ítem 11 Se menciona que el CI debe mencionar la compensación económica por gastos adicionales los cuales serán cubiertos por el presupuesto de la investigación.

16. Ensayo clínico sin sustento científico: Algunos estudios no cuentan con rigurosidad científica, lo que conlleva a que no sean éticamente válidos. Esto se encuentra contemplado en:

- ♦ **En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 11:** La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinente, así como

experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

17. En el CI no mencionan que el paciente se podrá retirar voluntariamente del estudio:

Esto es muy bien conocido y se encuentra muy bien documentado en:

- ♦ **Art. 33º Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú inciso g):** La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- ♦ **En la Declaración de Helsinki de la AMM, principio N° 22:** La persona debe ser informada del derecho a participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.
- ♦ **Pauta 5 CIOMS-2002- ítem 2:** que el individuo es libre de negarse a participar y de retirarse de la investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de los beneficios a que tendría derecho.
- ♦ **En el CIARM-ICH E6: 4.8.10 inciso m):** La participación del sujeto en estudio es voluntaria y que el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.

18. No se mencionan las alternativas de tratamiento en el consentimiento informado. Lo

que puede inducir al voluntario a creer que no existen otras alternativas de tratamiento.

Esto se contempla en:

- ♦ **Pauta 5 CIOMS-2002:** En el consentimiento informado debe consignar, inciso 13) cualquier intervención o tratamiento alternativo actualmente disponible.

19. No realizan el asentimiento informado: Se debe obtener el consentimiento del menor para participar de un ensayo clínico. Esto se encuentra mencionado en:

- ♦ **Pauta 14 CIOMS-2002:** Antes de realizar una investigación en la que participarán niños, el investigador debe garantizar que: el acuerdo (asentimiento) de cada niño se ha obtenido teniendo en cuenta sus capacidades; y la negativa de un niño a participar o continuar en la investigación será respetada.
- ♦ **Artículo 35° del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú :** Cuando el sujeto en investigación es menor de edad, se requiere:
 - b) Obtener el asentimiento del menor a participar como sujeto en investigación, cuando esta en capacidad de hacerlo.
 - c) Dar al menor de edad información adecuada a su capacidad de entendimiento sobre el ensayo clínico, los riesgos, las incomodidades y los beneficios.
 - d) Aceptar el retiro del consentimiento informado a solicitud del padre / tutor o del **asentimiento** del menor en cualquier momento, sin perjuicio alguno para ellos, siempre y cuando no afecte o ponga en riesgo su salud.
 - e) Optar por la exclusión del menor de plantearse un conflicto de opiniones entre padre(s) y el menor sobre la participación en el ensayo clínico.

5. DISCUSIÓN:

Entre los varios problemas identificados para la realización de ensayos clínicos, uno de los predominantes y muy importantes es la capacidad para la evaluación ética.

Como se puede observar, la mayoría de ensayos clínicos tuvieron observaciones técnicas/éticas realizados por el CEC y de ellas las observaciones éticas tuvieron gran relevancia, todo ello con el agravante de que estos ensayos clínicos fueron ya aprobados por los diferentes comités de ética de nuestro país.

De los 91 ensayos clínicos evaluados por el CEC, tan sólo 11 fueron aceptados sin sufrir ninguna modificación, esto es el 12 % del total. Los 80 ensayos clínicos (88%) restantes debieron ser modificados en uno o varios aspectos antes de obtener la autorización para su ejecución. De estos 80 estudios con observaciones 53 (66%) tuvieron observaciones de tipo ética. Todos estos datos lo podemos comparar con un estudio realizado por Sergio Cechetto¹⁴ en Argentina donde el Comité de Ética de la ciudad de Mar de Plata, analizó 50 estudios, 11 de ellos fueron aceptados sin sufrir modificaciones (22%). Los restantes 39 estudios (78%) debieron hacer algún tipo de modificación para su aprobación. Podemos destacar que la gran diferencia entre estos datos, es que en el primer caso, los estudios ya fueron aprobados por los CEIs, mientras que en el segundo los resultados son identificados por un CEI.

Todas las deficiencias consignadas en los ensayos clínicos evaluados por el CEC forzaron a realizar distintas modificaciones en la redacción de los mismos y de sus instrumentos (formulario de consentimiento informado) algunas como se muestran en la tabla N° 5 fueron observaciones sencillas y otras reformas muy radicales hasta el punto de condicionar su autorización.

Buscando la causa de los defectos en la evaluación de los ensayos clínicos, podemos deducir que muchas observaciones se presentan en forma repetida. Algunas pueden atribuirse a la falta de interés de los patrocinadores/investigadores en adaptar estos protocolos a la lengua y medio cultural que corresponde su aplicación, por ejemplo el lenguaje utilizado y su comprensión. Otros defectos persistentes como la omisión de información, la no referencia de la compensación por daños e indemnización, la información insuficiente sobre sus muestras biológicas y el pago del sujeto en investigación del producto en investigación y otros parecen ser producto de una maniobra deliberada y repetida cuya omisión de los CEIs que aprobaron estos ensayos clínicos es injustificable.

Según Miguel Cottow en su artículo de “Modelos de evaluación y Situaciones Especiales”, la evaluación ética de los estudios clínicos pasa por un **control conceptual** que se refiere a la aplicación de las normas, guías, pautas nacionales e internacionales, que de forma muy general indican las exigencias a cumplir por un estudio éticamente válido y se preocupan de elaborar normas que protejan la integridad, el bienestar, la autonomía de los probandos; luego pasan por un **control procedimental** que se refiere a la revisión acuciosa del protocolo de investigación, por el CEI, poniendo especial énfasis en que se ofrezca el máximo de protección a los probandos y finalmente pasa por un **control de aspectos metódicos** que se refiere a la responsabilidad del investigador principal en la protección a los vulnerados, sin la aplicación de éstos tres controles será muy difícil realizar una evaluación ética adecuada .

En el plano de la no aplicación de las normas, guías, pautas nacionales e internacionales, que motiva la realización de este estudio, pretendemos relatar diversas dificultades como la falta de preparación de los miembros de los CEIs, falta de apoyo logístico e institucional al funcionamiento de los CEIs y la ausencia de sistemas de acreditación que supervisen la calidad de constitución y de la práctica de los comités.

Los CEIs tienen como función la defensa de la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los participantes en investigaciones. Los CEIs deben proveer revisión ética independiente, competente y oportuna de los proyectos de investigación que se realizan en la institución. Aquí, “independiente” no quiere decir “privado”, ni desligado de la institución responsable de la investigación, sino que su composición y decisiones deben estar libres de influencias políticas, institucionales, profesionales y del mercado y la industria privada. La revisión ética debe ser efectuada *antes* del comienzo de la investigación, y debe ser longitudinal a lo largo de todo estudio aprobado, hasta su finalización¹⁵.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Espero que este breve estudio sirva a la comunidad científica en general para estimular a la reflexión sobre uno de los aspectos de la capacidad de evaluación de nuestros comités de ética, permitiendo de manera oportuna, la aplicación de decisiones urgentes y rigurosas en el campo de la revisión ética de la investigación biomédica que involucra seres humanos.

Este estudio pretende además, orientar el proceso de análisis y toma de decisiones éticas a nivel de los comités de ética pero además sugiere promover la constitución de una comisión Nacional de ética en Investigación que registre, acredite y monitorice a los CEIs como es la experiencia exitosa en Brasil con el CONEP o la reciente constitución de la Dirección Nacional de Acreditación, Registro y Supervisión de los Comités de Etica de la Investigación en Salud en Argentina

Este estudio evidencia la trasgresión de la normativa ética nacional e internacional, que nos indica claramente, las extremas dificultades en la formación y en el mantenimiento de comités institucionales eficientes en nuestro país, también, crea la necesidad de un gran esfuerzo conjunto del estado peruano, comunidades científicas, sociedades civiles y comités de ética para que situaciones como la inequidad, explotación y vulnerabilidad, sean prevenidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Modelos de evaluación y Situaciones Especiales- Red Bioética-UNESCO p.7 Autor:
Miguel Cottow
2. Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú D.S. 017-SA-2006
3. Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas (GT/BPC) Buenas Prácticas Clínicas:
Documento de las Américas 2004 pp.9
4. The Federal Policy 1991-EEUU.
5. Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de
Investigación Biomédica y de Comportamiento, Abril 18, 1979
6. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las
investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la 18ª Asamblea Médica
Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica
Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial
Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong,
Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la
52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000
7. Pautas éticas Internacionales para la investigación Biomédica con sujetos Humanos
CIOMS-1993.
8. Guías Operacionales Para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica
Organización Mundial de la Salud Ginebra 2000
9. Pautas éticas Internacionales para la investigación Biomédica con sujetos Humanos
CIOMS-2002.

10. ICH E6. Good Clinical Practices. Internacional Conference of Harmonization. 1996.
Versión electrónica disponible en: <http://www.ich.org/>
11. Guía de Creación de Comités de Bioética- UNESCO-2002 pp.45
12. Nuffield Council on Bioethics. “Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo”. London: Nuffield Council on Bioethics; 1996.
[Website] Available at: www.nuffieldfoundation.org
13. Lecca García Leonid, Características de los Comités de Ética en Investigación del Perú autorizados para aprobar ensayos clínicos Rev Med Hered. V.16n.1 Lima ene/mar.2005.
14. Cecchetto, Sergio: La ética de la investigación Biomédica con Sujetos Humanos; Cuadernos de ética 20 (33)2005; 17-28.
15. Victor B. Penschaszadeh : Organización Institucional e Investigación en Genética: Red Bioética-UNESCO p.7.